FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Michel, Guy, Emile FEVRE

Interne du Centre Hospitalier de Chaumont (Haute-Marne)

Né le 11 Décembre 1934, à CHAUMONT (Haute-Marne)

Présentée et soutenue publiquement le

LES THYMOMES

ET LEURS EXPRESSIONS HEMATOLOGIQUES

Président : Monsieur de GENNES (Professeur)

D. P. TAIB

8, Rue Casimir-Delavigne

PARIS-VI°

1962

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1962 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

Michel, Guy, Emile FEVRE
Né le 11 Décembre 1934 à Chaumont
(Haute Marne)

Interne du Centre Hospitalier de Chaumont
(Haute Marne)

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le

-:-

LES THYMOMES

ET LEURS EXPRESSIONS HEMATOLOGIQUES

-:-

Président : Monsieur de GENNES (Professeur)

-:-

D.P. TAIB
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1962

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BERNARD (H), BULLIARD (H), CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C), DEBRE (R), FEY (B), GASTINEL (P), GUILLAIN (G), HALPHEN (E), HAZARD (R), HEUYER (G), LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), LOEPER (M), MARION (G), MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H), MONOD (R), MOREAU (R), OLIVIER (E), PETIT-DUTAILLIS (D), PASTEUR VALLERY-RADOT (L), RICHET (C), SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L),

DOYEN : ..... Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR ..... Jean VERNE

I - PROFESSEURS

		MM.
Anatomie		DELMAS (A)
Anatomie pathologique		DELARUE (J)
Anesthésiologie		BAUMANN (J)
Bactériologie		FASQUELLE (R)
Biochimie médicale		JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports		CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale		FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale		BERNARD (J)
Clinique carcinologique (Necker)		REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais)		MOUQUIN (M)
Cliniques chirurgicales	(Beaujon	SICARD (A)
	(Cochin	QUENU (J)
	(Hôtel-Dieu	PATEL
	(Saint-Antoine	GOSSET (J)
	(Salpêtrière	MOULONGUET (P)
		CORDIER (G)
		LORTAT-JACOB
		LAURENCE
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)		MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardiovasculaire (Broussais)		de GAUDART d'ALLAINES(F)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)		MATHEY (J)
Clinique endocrinologique(Pitié)		DECOURT (J)
Clinique génétique médicale(E.Mal)		LAMY (M)
Clinique Gynécologique (Broca)		FUNCK-BRENTANO (P)

		MM.
Gérontologie		BOURLIÈRE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R)
Clinique des maladies des enfants		CATHALA (J)
Clinique des maladies infectieuses		MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques		HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang		MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		GARCIN (R)
Cliniques médicales	(Cochin	BROUET
	(Cochin	JUSTIN-BESANCON(L
	(Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
	(Broussais	SOULIE (P)
	(Pitié	DREYFUS (G)
	(St-Antoine	KOURILSKY (R)
	(Boucicaut	LENEGRE
Clinique médicale d'hydrologie thérap. et climatologie (Bichat)		DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique		de GENNES (L)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie		DAVID
Cliniques obstétricales	(Baudelocque	LACOMME (M)
	(Port-Royal	VARANGOT
	(Foch	MERGER
Clinique obstétricale et gynécol.		LEPAGE
Clinique ophtalmologique		RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique		AUBRY (M)
Clinique de pathologie respiratoire		TURIAF
Clinique de pédiatrie sociale		MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie		BERNARD (E)
Clinique psychiatrique infantile		MICHAUX (L)
Clinique de puériculture		LELONG (M)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F)
Clinique stomatologique (Pitié)		DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique médicale		LEMAIRE (A)
Clinique urologique (Cochin)		COUVELAIRE
Electrophysiologie médicale		DJOURNO (A)
Embryologie		GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie		de SEZE
Histologie		VERNE (J)

	MM.
Hygiène des collectivités (ch. à t.pers.)	DEPARIS
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R)
Parasitologie	GALLIARD (H)
Pathologie exotique	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	MILLIEZ
Pathologie et thép.générales	BOUDIN
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J)
Physiologie	BINET (L)
Physiologie (ch. à t. pers.)	PARROT
Physique médicale	DOGNON (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale	LEGER
Thérapeutique	CONTE

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

	MM.
Anatomie	CABROL (C) COUINAUD (C) OLIVIER (G) GAUTHIER-VILLARS (Melle P) pr.s.ch.
Anatomie pathologique	BUSSER (F) GOUYGOU (Ch) ORCEL (L) PAILLAS (J)
Anasthésiologie	VOURC'H (G)
Bactériologie	NEVOT (A) pr.s.ch. BARBIER (P) CHRISTOL (D) TOURNIER (P)
Biochimie médicale	DESGREZ (P) pr.s.ch. POLONOVSKI (J) m.conf. SCHAPIRA (G) pr.t.p.
Carcinologie	DENOIX (P) MATHE (G)
Dermato-syphiligraphie	DUPERRAT (B)
Electro-radiologie	LEDOUX-LEBARD (G)
Embryologie	TUCHMAN-DUPLESSIS (H)

	MM.
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G)
	DAUSSET (J)
Histologie	COUJARD (R) pr.s.ch.
	MAROIS (M)
	RACADOT (J)
Hydrologie	CORNET (A)
Hygiène	BOYER (J) pr.s.ch.
	CORRE-HURST (Mme L).
Maladies infectieuses	BASTIN (R)
	DUPONT (V)
	DEROBERT (L) pr.s.ch.
Médecine légale	HADENGUE (A)
	FOURNIER (E)
	GUENIOT (M)
Médecine du travail	ALBAHARY (C)
Neurologie	LHERMITTE (F)
	GRANJON (A)
	HERVET (E)
	LE LORIER (G)
Obstétrique	MORIN (P)
	MUSSET (R)
	ROBEY (M)
	THOYER-ROZAT (J)
Ophtalmologie	BREGEAT (P)
	SARAUX (H)
Orthopédie	AUDET (R)
	RAMADIER (J)
Oto-rhino-laryngologie	DEBAIN (J)
Parasitologie	BRUMPT (L.C) pr.s.ch.
	CHABAUD (A)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J)
	BINET (J.P.)
	CAUCHOIX (J)
	CHATELIN (C.L)
	DUBOST (Ch)
	DUBOST (Cl)
	FAUREL (J)
	FLABEAU (F)
	GERMAIN (A)
	LOYGUE (J)
	MERCADIER
	PERROTIN (J)
	ROBERT (H)
	THOMERET (G)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J)

	MM.
Pathologie expérimentale	CROSNIER (J)
	HARTMANN (L)
	LOEPER (J)
	MAURICE (J)
Pathologie expérimentale	PLAS (F)
	RICHET (G)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M)
	BOUR (H)
	BOUVIER (J)
	BOUVRAIN (Y)
	BRICAIRE (H)
	BRISSAUD (H)
	BROCARD (H)
	BUGE (A)
	CASTAIGNE (P) m.conf.
	CATINAT (J)
	CONTAMIN (F)
	COURY (C)
	FREZAL (J)
	HOUSSET (E)
	LAROCHE (Cl)
	LESOBRE (R)
	MACREZ (C)
	NICK (J)
	PEQUIGNOT (H)m.conf.
	ROYER (P)
	WOLFROMM (R)
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R)
	MANDE (R)
	MOZZICONACCI (P)
	POLONOVSKI (C)
	ROSSIER (A)
	LEVY (Melle J)pr.s.ch.
Pharmacologie	BOISSIER (J)
	LECHAT (P)
Physiologie	DEJOURS (P)
Physique médicale	GOUGEROT (L)m.conf.
Pneumo-phtisiologie	KREIS (B)
Psychiatrie	FICHOT (P)
Psychiatrie infantile	DUCHE (D)
Rhumatologie	DELBARRE (F)
Stomatologie	CERNEA (F)
	CHAPUT (Mme A)m.c.agr.
	GRELLET (M)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P)
	LAMOTTE (M)
Urologie	QUENU (L)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clinique chirurg.	ABOULKER (P) AMELINE (A) HUGUIER (J) OLIVIER (C) PADOVANI (P) POILLEUX (F) ROUX (M) VERNE (J.M.)	Clinique obstétricale	GRASSET (J) MAYER (M) RAVINA (J) DESVIGNES (P)
		Clinique ophtalmol.	OFFRET (G)
		Clinique oto-rhino-laryng.	MADURO (R)
Clinique médicale	HAGUENEAU (J) pr.s.ch. DOMART (A) PERRAULT (M) RAMBERT (P) THIEFFRY (S)	Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R)
		Clinique psychiatrique	BARUK (H)
		Clinique urologique	KUSS (R)

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie ..... MM. HAUDUROY (P) pr.s.ch.
Biochimie médicale ..... ETTORI (J) pr.à t.pers.
Pathologie chirurgicale ..... RUDLER (J) pr.s.ch.

Secrétaire général de la Faculté ..... M. LENA (J)
Secrétaires ..... Mme BEURLAND (H)
Melle CHAINTREUIL (G)
Melle HURE (A)
Conservateur, chargé de la direction de la bibliothèque ..... M. le Dr. HAHN (A)
Conservateurs Melles DUMAITRE (P), GOICHON (A.M)
Bibliothécaires Mme CONTET (J), Melles LAURENT (H), LE NOIR (G), QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A la mémoire de mes Grands-Parents,

A mes Chers Parents,

En témoignage de mon affection et de ma reconnaissance.

A mes Frères et ma Soeur,

Avec mes plus affectueux sentiments.

A ma Famille,

A tous mes Amis.

A mon Président de Thèse,

Monsieur le Professeur L. de GENNES,

Professeur de Clinique Médicale
à la Faculté de Médecine de
Paris,
Commandeur de la Légion d'Honneur,

Qui a bien voulu me faire
le très grand honneur
d'accepter la présidence
de cette thèse.

Ma respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Docteur BONNET,

Médecin Chef de l'Hôpital de Chaumont,

En remerciement pour son enseignement et ses précieux conseils.

A Madame BONNET,

Avec toute mon amitié.

A Monsieur GAUPILLAT,

Pharmacien Biologiste,

Qui nous a accueilli très aimablement dans son Laboratoire.

Au personnel du Laboratoire GAUPILLAT,

Avec mes amitiés.

A la mémoire du Capitaine Henri COMBE,

Qui guida mes premiers
pas dans l'art de
la médecine.

A mes Camarades d'Internat,

Au Personnel de l'Hôpital de Chaumont.

LES THYMOMES

ET LEURS EXPRESSIONS HEMATOLOGIQUES

-:-

I

INTRODUCTION

-:-

Le thymus infantile, et aussi l'organe persistant dans l'adolescence, voire à l'âge adulte, appartient au système lymphoïde, et il n'est pas surprenant que des rapports aient été établis, en particulier sur le plan expérimental, entre hypertrophie thymique et leucoses.

Ce qui est sans doute plus inattendu, et d'ailleurs rarement observé, c'est l'association d'une tumeur thymique et d'une hémopathie affectant la lignée érythrocytaire.

Cette association a donné lieu, ces dernières années, à un certain nombre d'observations (estimées à une trentaine en I960) qui montrent que la présence d'une anémie, d'une aplasie médullaire, et d'une tumeur thymique, ne peut être le fait d'une coïncidence fortuite, mais représente un syndrome dont les deux termes ont certainement entre eux des relations de causalité.

L'expression hématologique de ces tumeurs du thymus est surtout l'anémie, anémie pure, anémies aplastiques, parfois aussi agammaglobulinémie de l'adulte.

Quant à la tumeur, elle paraît souvent bénigne, encore qu'on cite des cas de néoplasmes malins authentiques. Pourtant, les observateurs paraissent ne pas attacher à la nature de l'hyperplasie thymique une importance de premier plan, et l'habitude actuelle d'utiliser pour la désigner, le terme de " thymome ", qui ne préjuge nullement de la nature histologique de la lésion, montre bien que toute prolifération du tissu thymique doit pouvoir rendre compte de tableaux hématologiques à type d'anémie.

La question nous a paru assez importante, et aussi, assez d'actualité, pour que nous lui consacrions quelques recherches bibliographiques ; puis devant le haut intérêt de celles-ci, et sur le conseil de nos maîtres, nous avons décidé de centrer notre thèse sur l'association thymome-hémopathie, en voyant successivement :

- la nature de la tumeur dite thymome, bénigne ou maligne ;

- la nature de l'hémopathie, anémies aplastiques le plus souvent ;

- enfin, la nature d'éventuels liens de causalité entre les deux affections.

o

Le thymus est connu depuis la plus haute Antiquité, et GALIEN lui a consacré des descriptions détaillées.

Mais, si sur le plan anatomique, nos connaissances sont étendues, sur le plan fonctionnel, nos notions sont moins nettes.

On sait que le thymus est fortement individualisé à la naissance, qu'il atteint son plus grand développement à la période de la puberté, alors qu'il occupe l'étage supérieur du médiastin supérieur, l'espace rétrosternal de GRAWITZ. Puis, il subit une lente involution, pour atteindre, à l'âge moyen de la vie, la forme de quelques vestiges tissulaires noyés dans le feutrage cellulo-graisseux de voisinage.

Pourtant, à partir de ces reliquats, il est possible de voir se développer une formation tumorale, hypertrophie simple, surtout dans l'enfance, mais aussi parfois authentiques tumeurs, dont la classification histopathologique est d'ailleurs délicate. Les limites entre bénignité et malignité restent mal définies, et c'est sans doute la raison pour laquelle le terme de thymome a été si bien accueilli.

Mais le fait curieux est que ces proliférations tumorales du thymus donnent souvent lieu à des associations morbides, la plus connue étant sans doute la myasthénie grave pseudo-paralytique de Erb-Goldflam ; aux thymomes peuvent se surajouter des affections endocriniennes, hyperthyroïdie, hyposurrénalisme, et aussi atteintes parathyroïdiennes à type d'ostéose, acromégalies, affections pluriglandulaires enfin ; sans parler de l'important chapitre des affections sanguines qui fait l'objet de développements ultérieurs.

Ch. COURY envisageait récemment une classification simplifiée des tumeurs thymiques ; dans les formes bénignes, les thymomes lympho-épithéliaux peuvent donner lieu à une aplasie érythroblastique ; dans les thymocytomes malins, une leucose est possible.

Quant à l'historique de l'association thymome-anémie, il est bref, et pour notre part, nous

n'avons trouvé que des cas récents.

JACOBS, en I959, à propos de deux observations personnelles de thymome malin avec anémie aplastique a recherché les cas antérieurs. Entre I928 et I953, il en collationne cinq cas ; entre I953 et I959, il en réunit encore I9 cas plus les deux siens. Devant cette curieuse association, JACOBS a entrepris l'étude des cas de tumeurs thymiques traités depuis I926 au Memorial Center for Cancer and Allied Diseases : il en a trouvé trente cas avec confirmation anatomopathologique. Quatorze étaient de vrais thymomes, c'est-à-dire des tumeurs bénignes, et les seize autres des formes malignes, du type pseudo-séminome. Sur les quatorze cas de thymome bénin, deux seulement avaient un tableau d'anémie. Aucun des thymomes malins ne s'accompagnait d'anémie ou de myasthénie grave.

JACOBS alors a entrepris la recherche inverse, à savoir les cas d'aplasie purement érythrocytaire ; il en a relevé quarante six cas publiés. Vingt six de ces malades, soit cinquante deux p. IO O aussi étaient porteurs de thymome bénin. Seize de ces malades associant anémie et thymome ont subi l'ablation de la tumeur avec dans quatre cas une rémission hématologique complète, et dans trois cas une sensible mais incomplète amélioration de l'anémie. Quant aux aspects histologiques des thymomes excisés, ils n'ont présenté aucun signe caractéristique propre à l'association. Il n'en reste pas moins que, considérée sous l'angle de l'anémie, l'association avec un thymome paraît aussi fréquente que l'est la myasthénie grave et la tumeur thymique.

Et puisque les thymomes représentent environ dix pour cent des néoformations médiastinales, l'association morbide qui nous occupe est vraisemblablement beaucoup plus fréquente qu'il n'apparaît de la consultation de la littérature

médicale mondiale.

C'est sur ce point que Ch. COURY insistait récemment : les tumeurs thymiques donnant lieu à des signes de souffrance médiastinale sont relativement rares, de huit à quarante pour cent selon les auteurs ; les thymomes latents sont donc en majorité.

La recherche d'un tel thymome latent s'impose donc :

- dans toute myasthénie : il serait trouvé dans cinquante à quatre vingt pour cent des cas ;

- dans toute anémie grave par aplasie médullaire érythroblastique : il sera trouvé dans soixante pour cent des cas.

Il existe beaucoup plus rarement dans les leucoses leucoblastiques ou lymphoïdes.

A. LACASSAGNE, à la suite de FURTH, de MERCIER, de KREBS, a montré que la thymectomie diminue considérablement la fréquence de la leucose chez la Souris, sans que le mécanisme en cause soit nettement élucidé.

P. SANTY a rapporté le cas clinique d'un thymome malin chez une jeune fille de dix sept ans, qui devait mourir six mois après l'exérèse par leucose aiguë.

Des cas analogues ont été cités dans la thèse de J. SZELECHOWSKI.

Nous n'y reviendrons pas, voulant nous consacrer ici à l'étude des anémies coexistant avec un thymome, généralement bénin.

-:-

II

LE THYMOME

-:-

Rappelons brièvement que le thymus se compose de deux sortes de cellules :

- les thymocytes, dont on admet actuellement la nature lymphocytaire, et qui s'amassent surtout dans la corticale ;

- et les cellules du réticulum qui forment la masse de la médullaire.

Ces dernières, d'origine endodermique, possèdent à la fois des potentialités épithéliales et conjonctives, qui se succèdent au cours de l'évolution. Au début de la vie embryonnaire, elles se comportent comme des cellules épithéliales, et possèdent alors les propriétés sécrétrices de cellules glandulaires de type endocrine. Puis dans un deuxième stade, se différencient par places de véritables corpuscules de HASSAL ; de développement péricapillaire, d'innervation très riche , ces éléments voisinent avec des anastomoses artérioveineuses de type glomique qui auraient une grosse importance fonctionnelle. Les potentialités conjonctives, elles, apparaissent assez précocement. Enfin, dans les conditions normales, le thymus subit une involution lente avec progression des poten-

tialités conjonctives au détriment des potentialités épithéliales.

On conçoit alors que la classification des thymomes sur des bases histologiques doive tenir compte de ces données essentielles.

SORS en effet distingue :

les tumeurs à potentialité épithéliale, et qui sont :

- soit des tumeurs réticulo-épithéliales, apparaissant chez des sujets relativement jeunes, des deux sexes, et parmi lesquelles on trouvera la quasi-totalité des tumeurs malignes ;

- les tumeurs hassaliennes, dites encore carcinomes pseudo-granulomateux, ou encore tumeurs mixtes, tumeurs à cellules multinucléées et à noyaux volumineux. On les trouve chez les sujets jeunes des deux sexes ;

les tumeurs à potentialité conjonctive et qui sont :

- les tumeurs fibro-hémangiomateuses,

- les tumeurs réticulo-conjonctives, ces deux catégories étant involutives ;

Il existe enfin des faits de passage.

Ch. COURY, lui, a proposé une classification simplifiée des tumeurs thymiques :

- tumeurs thymiques primitives ou thymomes ;
soit à petites cellules, foncées, thymocytaires, lymphocytoïdes,

soit à grandes cellules claires, réticulo-épithéliales, hassaliennes,

soit encore mixtes, épithélio-conjonctives ;

- les tumeurs dysembryoplasiques, conjonctives, parasitaires ;

- enfin, les tumeurs thymiques secondaires à des maladies de système, à des envahissements, des métastases, des hémopathies ;

- les tumeurs thymiques bénignes ; thymocytomes bénins, avec souvent myasthénie grave associée ; thymomes épithéliaux, lympho-épithéliaux (pouvant comporter une aplasie érythroblastique) ;

- les kystes thymiques vrais, les thymomes tératoïdes, les lipothymomes, les kystes hydatiques thymiques, rarissimes ;

- enfin, les tumeurs malignes du thymus : thymocytomes malins pouvant coexister avec une leucose, thymocarcinomes pouvant s'associer à un syndrome de Cushing, carcinosarcomes thymiques ;

- enfin, dysembryomes dégénérés, séminomes primitifs, lympho- et réticulosarcomes, et finalement, déterminations hodgkiniennes thymiques.

Nous avons donc rencontré, au cours de cette énumération, des formes de tumeurs thymiques susceptibles de s'accompagner d'une hémopathie frappant la lignée rouge.

L'association d'une anémie grave par aplasie érythroblastique et d'une tumeur du thymus semble avoir été signalée pour la première fois en 1926 par MATRAS et PRIESEL, et SIGUIER, en 1960, en dénombrait vingt neuf cas parus dans la littérature médicale mondiale antérieure

à cette date.

COURY a pratiqué, en 1961, chez deux malades atteints d'anémie par aplasie érythroblastique une médiastinographie gazeuse : dans un cas, aucune anomalie de la loge thymique n'a été constatée. Dans le second cas, par contre, on a pu apercevoir une opacité rétrosternale triangulaire suspecte, dont la nature thymique n'a cependant pas pu être confirmée à l'intervention effectuée par J.P. BINET.

Pourtant, il ne saurait s'agir d'une association morbide fortuite et il semble bien selon les dernières appréciations, que soixante pour cent des malades atteints d'aplasie médullaire frappant électivement la série érythroblastique sont porteurs d'une tumeur thymique. Cliniquement, on se trouve devant un tableau d'anémie grave, rebelle, rapidement progressive, parfois aussi de manifestations hémolytiques, et même d'hémochromatose post-transfusionnelle en cours de traitement. Si l'examen de la moelle sternale révèle une érythroblastopénie isolée, très rarement une pancytopénie, soit globale, soit dissociée, du côté thymique, la tumeur est généralement bénigne, et cliniquement muette.

JACOBS a entrepris l'étude systématique de trente tumeurs thymiques confirmées anatomiquement entre 1926 et 1957.

Il s'agissait, dans deux de ces cas, d'associations de thymomes et d'anémies :

sur ces trente thymomes, seize étaient malins, deux étaient des thymocytomes bénins. Deux fois seulement, par conséquent, existait le syndrome thymome-anémie. Dans les cas publiés, vingt six fois nous avons retrouvé cette association, avec seize fois une thymectomie permettant de constater l'habituelle bénignité de la tumeur.

Thymome bénin encore avec agénésie érythrocytaire dans le cas récent de BAYRD et BERNATZ:

ces auteurs insistent sur la tumeur généralement bénigne qui est trouvée en cas d'anémie : dans le cas princeps de MATRAS et PRIESEL, il s'agissait d'une femme de soixante deux ans présentant un tableau d'anémie de Biermer ; à l'autopsie, on découvre une tumeur thymique bénigne.

En 1943, OPSAHL a trouvé un thymome coexistant avec une aplasie généralisée de la lignée rouge chez un homme de cinquante six ans présentant en outre une myasthénie grave.

Cet auteur a considéré la tumeur comme maligne, mais la description histologique et l'évolution sont plutôt en faveur de la bénignité.

RADOJEVIC et HAHN rapportent un cas d'aplasie médullaire généralisée associée à une tumeur fibreuse du thymus, trouvée à l'autopsie.

DAVIDSON, en 1941, décrit des constatations nécropsiques de tumeurs thymiques bénignes, dites par lui lympho-épithéliomes, et en rapporte un cas clinique chez une femme de cinquante huit ans ayant présenté intra vitam une anémie sévère.

HUMPHREYS et SOUTHWORTH, en 1945, apportent une preuve décisive de la relation des deux symptômes, en décrivant un cas d'anémie très sévère, avec hèmoglobinémie à 1,5 g par 100 cc de sang, complètement guérie après l'ablation d'une tumeur bénigne du thymus.

BAYRD apporte deux nouveaux cas :

un homme de soixante huit ans est vu pour mycose grave améliorée par la radiothérapie, mais suivie de dyspnée et d'une anémie avec un taux de globules rouges à I 250 000. Un examen radiologique thoracique révèle une tumeur médiastinale antérieure discrète ; un test d'épreuve rejette le diagnostic de myasthénie grave. Finalement, on intervient et on excise une tumeur médiastinale bien circonscrite : thymome lobulé, encapsulé, avec petites cellules. Les suites furent simples, mais l'anémie persista, nécessitant des transfusions.

le second cas de BAYRD concerne un homme de cinquante huit ans, vu pour une anémie à I 600 000 et 4,3 g d'hémoglobine pour I00 cc de sang. Un traitement de transfusion et de préparations ferriques par voie buccale, d'extraits hépatiques par voie parentérale, est efficace. Six mois plus tard, on découvre une tumeur médiastinale prise d'abord pour un anévrysme. Un examen radiologique plus détaillé montre une tumeur antéro-médiastinale bien circonscrite, présternale, jugée cette fois tératome ou thymome. Avant d'en entreprendre l'exérèse, devant l'anémie intense, on tente un traitement par les stéroïdes. Sept mois plus tard, l'état demeure inchangé. Pourtant, les globules rouges sont à 2 520 000. Par la suite, on intervient : il s'agit bien d'un thymome bénin. Mais, l'état hématologique post-opératoire demeure inchangé, et même, se complique d'hémosidérose. L'état décline lentement.

La présence d'un thymome bénin semble responsable de la suppression de l'érythrogénèse ; mais, dans ces deux cas, l'ablation de la tumeur ne permet pas le retour d'une hémopoïèse normale.

Parfois, la tumeur thymique précède de loin l'apparition du syndrome anémique, ce qui fut

le cas chez cinq malades décrits par CHALMERS, par HUMPHREYS, par ROSS, par RAMOS, par BAYRD.

Par FISHER et BEYER également : un homme de soixante huit ans est vu porteur d'une tumeur thymique avec ultérieurement aplasie médullaire et insuffisance hémopoiétique. FISHER indique que dans huit cas où le thymome a été excisé, cinq fois le tableau hématologique a été amélioré. Pour cet auteur, la classification cytologique des tumeurs thymiques n'est pas satisfaisante, ce qui explique le succés du terme " thymome ". Pour lui, chaque fois que les comptes rendus anatomopathologiques permettent une étude cytologique précise de la tumeur thymique excisée, la catégorie spinocellulaire lui semble la plus apte à s'associer à un tableau d'anémie réfractaire ou de pancytopénie. C'est de ce type cellulaire qu'était le thymome du malade de FISHER.

Tumeur spinocellulaire également dans le cas de A.J. RAMOS qui décrit le cas d'un homme de soixante dix sept ans, hospitalisé pour diarrhée chronique, anémie, infection cutanée. Deux ans plus tôt, à l'occasion d'une prostatectomie effectuée sans complications, on avait découvert une masse médiastinale antérieure, ne donnant lieu à aucun symptôme, la formule du sang périphérique ayant été trouvée normale. Actuellement, la numération est basse, tant pour la lignée rouge que les éléments leucocytaires. La tumeur médiastinale fut excisée sans difficulté : l'examen histologique montra la prédominance des éléments fusiformes.

Si les avis restent assez partagés sur la nature, bénigne ou maligne, des thymomes coexistant avec une anémie réfractaire, avec une aplasie médullaire, ils concordent pour reconnaître les difficultés et les incertitudes de cette distinction entre tumeurs thymiques béni-

gnes et malignes ; tout se passe comme si la malignité ou la bénignité du thymome n'était pas en cause, et comme si la seule prolifération de la masse thymique pouvait être rendue responsable du trouble sanguin...

-:-

III

L'HEMOPATHIE

-:-

Ch. COURY distingue trois formes d'affections sanguines susceptibles de s'associer à une tumeur thymique :

I° - Les leucoses lymphoïdes et leucoblastiques, que nous avons exclues de notre étude, car elles nous paraissent poser des problèmes pathogéniques très différents de ceux soulevés par l'existence d'une anémie, d'une aplasie médullaire soit limitée à la série érythrocytaire, soit concernant une pancytopénie.

Disons simplement que les leucoses associées aux tumeurs thymiques sont connues depuis longtemps, puisque EHRLICH les décrivait dès I862, et TAYLOR dès I874. Par la suite, en France, Jean BERNARD leur a consacré de très importants travaux. En I96I, COURY indique que deux cents observations environ ont illustré cette association. BICHEL indique, sur deux cent dix sept leucoses, quatre fois seulement une tumeur thymique a été constatée ; proportion beaucoup plus élevée dans d'autres statistiques. Puis pour CROIZAT, un thymome existe dans vingt cinq pour cent des leucoses, et même dans cinquante pour cent pour BULGARELLI qui ne

fait porter ses calculs que sur les leucémies de l'enfance.

D'ailleurs, les rapports chronologiques entre thymome et leucoses sont des plus variables, ce qui s'oppose à la conception d'un authentique sydrome autonome ; de plus, le thymome est habituellement de type histologique malin. Il s'agit donc de tout autre chose que ce qui est en cause dans l'association anémie-thymome, généralement bénin.

2° - Anémies par aplasie médullaire érythroblastique. Depuis l'observation princeps de MATRAS et PRIESEL, en 1928, une trentaine seulement de cas authentiques semblent avoir été publiés.

Le tableau clinique est assez constant : il s'agit essentiellement d'une anémie grave, rebelle, progressant rapidement, et le myélogramme sternal montre une érythroblastopénie pratiquement isolée. Beaucoup plus rares sont les cas de pancytopénie globale, ou dissociée. La tumeur thymique, habituellement bénigne, est cliniquement latente, et découverte fortuitement lors d'une radiographie thoracique systématiquement pratiquée.

Sur vingt six observations collationnées par J. CAMBIER, et concernant la coexistence d'une tumeur thymique et d'une aplasie médullaire, on trouve régulièrement une anémie importante, élément fondamental du tableau hématologique. Chez dix sept de ces vingt six malades, l'aplasie élective de la lignée rouge de la moelle a été le seul trouble sanguin. Dans cinq cas, l'anémie aplastique reste de loin la manifestation dominante, encore qu'il s'y associe une certaine thrombopénie dans quatre cas, une leucopénie dans un cas.

Enfin, quatre observations diffèrent des précédentes en offrant un aspect pancytopénique de l'aplasie médullaire. Or, dans deux de ces quatre cas, le thymome est non pas bénin, mais franchement malin.

A noter en outre, que sur ces vingt six malades associant tumeur thymique et anémie rebelle il existait une myasthénie grave dans cinq cas.

M. AUDIER a rapporté récemment un cas de thymome " pseudo-séminome " chez un homme de trente ans, chez qui les examens biologiques habituels ne montrent pas d'anomalies, en dehors d'une anémie modérée avec 4 000 000 de globules rouges, absence de leucocytose, polynucléose modérée à 70, éosinophilie discrète à quatre pour cent, myélogramme normal.

Le cas de SIGUIER, déjà évoqué plus haut, concernait une arythroblastopénie pure révélatrice d'une tumeur du thymus. La thymectomie échoua.

COUESPEL apporte le cas d'une femme de soixante cinq ans porteuse d'une tumeur thymique et chez qui cette masse avait été décelée depuis dix années. Apparaît une anémie érythroblastique à I 000 000 de globules rouges, sans signes de régénération médullaire de la lignée rouge. Les transfusions, les corticoïdes améliorent passagèrement l'hémopathie. La tumeur thymique est enlevée, et après reprise de la corticothérapie, on obtint la guérison complète de l'anémie.

Le cas de THEVENARD comportait une triade symptomatique faite de :

- myasthénie,

- anémie aplastique,

- tumeur du thymus,

cas qui fut suivi pendant treize années.

La myasthénie a été très améliorée par l'énervation sinu-carotidienne, bilatérale. L'aplasie médullaire a été remplacée, après la seconde intervention, par une hypoplasie érythrocytaire persistante.

La tumeur vraisemblablement thymique n'a été découverte que neuf ans plus tard, lorsque furent entrepris de nouveaux examens radiographiques.

Le cas de FREEMAN concerne une anémie érythrocytaire pure coexistant avec un thymome chez un homme de soixante quatorze ans vu pour fatigue et perte de poids. L'hémoglobine d'abord à 6,I g passe à 3,I g en dépit du traitement par injections de fer et de globules rouges. La chute continue. De l'hémoglobinémie incite à tenter une intervention sur le thymus, et on excise avec succès un thymome à cellules fusiformes. Le sang périphérique étudié post-opératoirement donne un aspect typique d'érythroblastohypoplasie (ponction de la crête iliaque) ; et finalement, le malade décède dans le coma quatre jours plus tard.

Il fut constaté des thromboses cérébrales.

Le malade de A.J. RAMOS, soixante dix sept ans, assez obèse, faible, en mauvais état général, présentait une anémie à 2 970 000 globules rouges et une hémoglobinémie à 8,5 g, les globules blancs étant à 650 par millimètre cube avec lymphocytose. Le myélogramme sternal montra une moelle richement cellulée, avec augmentation relative des granulocytes adultes et hypoplasie érythroblastique importante.

Il s'agissait donc cette fois encore, d'une association tumeur thymique-hypoplasie érythroblastique ou anémie non régénérative.

BAYRD, à propos de deux observations personnelles, et de douze cas antérieurement publiés dans la littérature, résume l'aspect du tableau hématologique :

cliniquement, la symptomatologie est celle d'une anémie grave avec dyspnée d'effort, faiblesse, pâleur, palpitations, claudication intermittente, etc..., tableau modifié lorsqu'en outre est présente une myasthénie grave. Les ganglions lymphatiques sont petits, non pathologiques, et leur biopsie n'apporte aucun renseignement. La rate peut être hypertrophiée et a pu peser, dans trois cas autopsiés quatre centsgrammes, quatre cent cinquante grammes et sept cent. trente grammes respectivement. Mais généralement, elle n'est pas perceptible à l'examen clinique.

DAVIDSOHN a lui aussi mentionné une splénomégalie de quatre cent quarante grammes, mais dans l'évolution, il y avait eu une endocardite bactérienne et soixante quinze transfusions sanguines. La splénomégalie semble donc ici secondaire à cette complication et au traitement.

Dans deux cas, on a signalé du purpura.

L'anémie est toujours grave. On trouve des valeurs hémo lobinémiques moyennes de 4,2 g avec parfois des taux extrêmement bas : I,50 g par exemple ; les réticulocytes sont numériquement diminués, voire absents complètement. Les leucocytes et les plaquettes sont généralement normaux numériquement. Parfois cependant, leur nombre est réduit. On a signalé des granulocyto-

pénies et des thrombocytopénies. La sédimentation globulaire est souvent accélérée.

Le myélogramme montre régulièrement une baisse de l'érythropoièse, avec parfois disparition totale ou subtotale des érythrocytes nucléés. La myélopoièse, la mégacaryocytopoièse, sont naturellement augmentées. On a parfois signalé une éosinophilie, une légère augmentation des plasmocytes.

CHALMERS a décrit des lymphoïdes petits et sombres dont la signification demeure obscure.

Aplasie érythrocytaire médullaire sélective encore dans le cas de JACOBS qui en collationne quarante six publiés, et dont vingt six, soit cinquante deux pour cent coexistaient avec un thymome bénin.

Dans ces cas, on constate l'absence virtuelle des réticulocytes du sang périphérique, et une aplasie sélective des précurseurs des érythrocytes dans la moelle, sans autre anomalie hématologique.

3° - Agammaglobulinémies.

Ces agammaglobulinémies susceptibles de coexister avec une tumeur thymique sont vues essentiellement chez l'adulte.

Il s'agit donc de formes acquises et non des formes congénitales décrites récemment chez l'enfant et le nourisson.

Or, on le sait, ce trouble de la répartition protidique dans le sérum est rare chez l'adulte. CATTAN, CERF et SIGUIER en ont réuni trente quatre cas en 1958 : quatre fois, l'agammaglobulinémie s'associait à une anomalie thymique. Ce furent les cas de GOOD, de MARTIN, de RAMOS, de ROSS.

Dans le cas de RAMOS, il s'ajouta ultérieurement une leucopénie plus sévère encore que l'anémie, avec un taux numérique normal de réticulocytes dans le sang périphérique, une moelle granulocytaire étant davantage imputable à la splénomégalie présente (rate pesant sept cent trente grammes) qu'au thymome.

Dans ces cas d'agammaglobulinémie et de thymome associés, le tableau clinique demeure très imprécis. On voit apparaître des épisodes infectieux, tenaces, récidivants, intéressant en particulier les voies respiratoires et le tractus digestif. La splénomégalie, parfois signalée, est inconstante.

Dans le myélogramme, les plasmocytes sont pratiquement absents. A l'inverse des anémies et aplasies médullaires avec thymome, dans lesquelles les ganglions lymphatiques paraissent normaux, cette fois, il semble que leur ponction-biopsie ait donné un aspect plus caractéristique.

Le diagnostic biologique d'agammaglobulinémie sera porté sur l'aspect de la courbe électrophorétique du sérum, et mieux encore, sur les données de l'immuno-électrophorèse.

Les sollicitations antigéniques ne provoquent pas l'apparition d'anticorps circulants ; les greffes cutanées jouissent de ce fait d'une survie prolongée.

COURY indique que sur les quatre cas actuellement connus de tumeur thymique coexistant avec une agammaglobulinémie, la tumeur était cliniquement latente. Dans trois cas, elle a été excisée, avec des résultats variables sur les trouble sanguin. Mais, chaque fois, l'examen histopathologique de la pièce d'exérèse a montré la bénignité du thymome.

o

Nous voudrions enfin signaler la possible coexistence d'un purpura thrombocytopénique et d'une hyperplasie thymique.

J. VANNE et J. DEMAS, d'ORAN, ont rapporté un cas de purpura thrombocytopénique aigu idiopathique dont les manifestations hémorragiques graves ont été jugulées par le traitement cortisonique, avant même, d'ailleurs, que le nombre des plaquettes sanguines soit redevenu normal.

La guérison est survenue, complète, semble-t-il, après trois mois d'observation, et cela malgré une rechute bénigne, spontanément curable. Les auteurs concluent que :

" le rôle joué dans l'étiologie de ce syndrome hémorragique par l'hyperplasie du thymus paraît obscur et douteux ".

Il est vrai que l'apparition clinique de manifestations hémorragiques, et la constatation hématologique d'une chute de la plaquettose, ont été rarement signalées chez les malades porteurs, par ailleurs, de tumeur thymique.

o

Tels sont, dans leur ensemble, les faits se rattachant aux pertubations hématologiques susceptibles de survenir en présence d'un thymome, bénin ou malin.

La coexistence de ces deux manifestations anatomocliniques est malgré sa rareté, encore trop fréquente pour qu'on y puisse voir l'effet d'une coïncidence de hasard, cela d'autant plus que la tumeur thymique n'est pas non plus une lésion d'observation courante.

Il faut donc tenter de donner à cette association une explication étiopathogénique ; ce que nous allons faire dans les pages qui terminent ce travail.

-:-

IV

DISCUSSION PATHOGENIQUE

-:-

Un fait paraît établi :

l'existence d'une hyperplasie du thymus, d'un thymome, bénin ou malin, paraît susceptible d'entraîner une dépression de l'érythropoièse Mais, par quel mécanisme, par quelles voies, cet effet dépressif a-t-il lieu ?

Ecoutons Fr. SIGUIER et ses collaborateurs :

" Le lien de causalité qui unit ces deux manifestations apparemment indépendantes, l'érythroblastopénie, la tumeur thymique s'établit sur le fait que la moitié environ des sujets atteints d'une insuffisance médullaire totale, d'allure primitive, de l'érythropoièse, sont trouvés porteurs d'une tumeur thymique bénigne. Mais, le mécanisme intime de cette érythroblastopénie pure, s'il suggère la sécrétion par le thymus d'une substance érythrofreinatrice, est loin d'être démontré ".

JACOBS est frappé par la relation de causalité évoquée dans de nombreux travaux, pour lier les tumeurs thymiques bénignes et l'aplasie érythrocytaire. Pourtant, il insiste sur l'inconstance de l'efficacité sur la lésion sanguine, de

l'ablation de la tumeur et conclut que :

" les mécanismes pathogéniques qui relient le thymome bénin et l'anémie aplastique restent obscurs ".

Pour BAYRD et BERNATZ, les rapports entre thymome bénin et suppression de l'érythropoièse ne sont pas le fait du hasard. La coexistence de deux états somme toute assez rares, mais surtout l'efficacité dans certains cas, de la thymectomie sur le tableau hématologique, enfin, le nombre croissant d'observations illustrant cette association morbide, sont en faveur d'un mécanisme pathogénique soit unique, soit réciproque.

Dans un certain nombre de cas, le thymome est le premier en date, et même peut précéder de loin l'apparition de l'anémie. Ce serait donc bien la prolifération du tissu thymique qui serait responsable de la dépression de l'érythropoièse.

Les cas dans lesquels le thymome peut être affirmé comme le premier en date sont limités ; mais, nous avons vu que la tumeur thymique ne donne le plus souvent lieu à aucune manifestation clinique ; c'est habituellement une découverte radiologique lors d'examens systématiques.

Il n'est donc pas défendu de penser que même dans les cas où le thymome est diagnostiqué après l'anémie, celle-ci ayant attiré l'attention et motivé des examens complets du malade, la tumeur thymique a pu exister depuis longtemps déjà, infra-clinique, silencieuse, latente, comme elle apparaît généralement lors de sa découverte.

Cette précession chronologique de la tumeur thymique sur le syndrome hématologique a également

retenu l'attention de E.R. FISHER et F.D. BEYER Jr.

Certes, pour ces auteurs également, on ne dispose pas d'arguments décisifs permettant d'affirmer la responsabilité du thymome dans l'apparition de l'aplasie érythropoiétique.

Dans deux cas au moins, cependant, ces auteurs ont constaté que la tumeur du thymus a très nettement précédé l'apparition de la dyscrasie sanguine. De plus, sur huit malades présentant l'association anémie-tumeur thymique, et qui ont été traités par l'exérèse d'un thymome, cinq ont vu apparaître une très sensible amélioration de la fonction hématopoiétique.

Il existe par contre bien des cas dans lesquels la thymomectomie n'a pas eu d'action sur le tableau sanguin : ce qui, selon FISHER et BEYER, ne saurait exclure nécessairement l'hypothèse selon laquelle la tumeur thymique est bien le facteur responsable de la lésion hématologique. Car on peut admettre que des altérations médullaires irréparables, irréversibles, aient pu se produire avant la thymectomie, otant à celle-ci toute possibilité d'agir favorablement.

Dans plusieurs cas, l'ablation du thymome n'a eu d'action sur l'anémie que tardivement. Il est donc possible que dans certains cas, cette période de latence soit occupée par des interventions intercurrentes susceptibles d'entraîner la mort du sujet, avant qu'un temps suffisant ne se soit écoulé, permettant la régénérescence médullaire autorisée par la disparition du thymome et de son influence nocive sur l'hémopoièse.

FISHER et BEYER, par ailleurs, signalent un fait important pour eux : dans certains cas, à

l'opération, on n'a pas identifié des reliquats thymiques ; ceux-ci sont donc restés en place, alors que la tumeur principale était excisée.

Il serait donc possible que le thymus en lui-même ait pu agir par ses éléments néoplasiques laissés in situ, et entretenant le processus hématologique.

Enfin, la rareté de la coexistence et d'un thymome d'une part, et d'une hypoplasie médullaire idiopathique d'autre part, incite à penser que la coexistence de ces deux affections exceptionnelles séparément, n'est pas le fait d'un hasard. On pourrait calculer statistiquement cette notion.

Chez les malades porteurs de thymome et présentant une aplasie médullaire de la série érythrocytaire, les anamnétiques et les interrogatoires les plus minutieux ne révèlent pas de faits pouvant être rendus responsables de la lésion sanguine, par exemple exposition à des toxiques chimiques, signes cliniques ou anatomopathologiques d'hypersplénisme, troubles endocriniens tels qu'on en rencontre parfois en association avec les thymomes, sans notion d'anémie, enfin symptômes en faveur d'une anémie hémolytique : tout parle, dans les observations publiées à ce jour, en faveur du caractère primitif de l'altération hémopoiétique. De même, la notion d'une irradiation antérieure ne saurait être retenue. Nous ne l'avons trouvée que dans le cas de FISHER et BEYER, mais à dose trop faible pour pouvoir être considérée comme hématotoxique.

Dans le cas particulier d'une agammaglobulinémie associée à une tumeur thymique, GOOD et VARCO ont montré que l'ablation du thymome n'avait pas affecté la dysprotéinémie de leur

malade. Ici, il n'y avait pas dépression de l'érythropoièse, en ce sens que l' numération des globules rouges était normale, ainsi que le compte des neutrophiles. Mais les plasmocytes, les éosinophiles, étaient absents des frottis médullaires.

Ces auteurs ont alors émis l'hypothèse que les malades atteints d'agammaglobulinémie ont à la base une absence de maturation hétéroplastique du réticulum, ce qui peut donner lieu à la neutropénie, l'éosinopénie , et coexister avec une tumeur thymique, une prolifération des réticulocytes, une insuffisance de développement plasmocytaire à partir du réticulum. Si cette hypothèse pathogénique se vérifiait comme étant correcte, on pourrait alors prévoir que chez certains malades atteints d'agammaglobulinémie, doit apparaître un déficit associé des précurseurs des érythrocytes, comme ce fut le cas chez le malade de GOOD et VARCO.

Mais, dans aucun des cas associant thymome et hypoplasie érythrocytaire, on n'a jusqu'ici signalé un trouble de la synthèse des globulines. La décision d'exciser le thymome est basée sur l'expérience selon laquelle l'anémie est assez souvent influencée favorablement par cette intervention : le thymome pourrait agir par un moyen jusqu'ici inconnu, en supprimant non seulement les précurseurs des érythrocytes mais aussi les précurseurs des plasmocytes et ainsi on arrive à admettre l'intervention du thymome dans la pathogénie de l'agammaglobulinémie.

En même temps, on pourrait aussi bien avancer l'hypothèse selon laquelle la tumeur thymique est simplement le résultat, ou la manifestation d'un trouble du réticulum, et non pas un facteur causal de ce trouble.

Un autre cas d'agammaglobulinémie chez l'adulte, avec anémie, neutropénie cyclique, hypersplénisme, et thymome, a été écrit par C.M. MARTIN, GORDON et MAC CULLOUGH (1956), montrant bien que ces relations de causalité sont réelles, sans qu'on puisse encore leur donner une explication pathogénique pleinement satisfaisante.

-:-

V

CONCLUSIONS

-:-

I- Les fonctions exactes du thymus, organe nettement individualisé à la naissance, atteignant son plein développement à la puberté, pour régresser ensuite plus ou moins complètement, restent très obscures. A plus forte raison, la signification des tumeurs développées au niveau de reliquats persistants de tissu thymique a assez été controversée.

II- Il est curieux de constater que les thymomes ou tumeurs thymiques bénignes ou malignes, peuvent ne donner lieu qu'à des manifestations discrètes, voire nulles ; les thymomes bénins ne sont souvent qu'une découverte radiologique fortuite.

Par contre, il n'est pas rare que le thymome, connu ou non, s'accompagne d'affections variables, myasthénie grave surtout, endocrinopathies, hémopathies, leucoses ou anémies réfractaires aux traitements habituels.

III- Dans le cas de coexistence de thymomes et et d'hémopathies de la série rouge, ce sont surtout des dépressions de l'érythropoièse médullaire, soit sélective, soit globale, qui sont en cause.

Dans de nombreux cas, le thymome précède la lésion sanguine, ce qui incite à admettre la responsabilité de l'hyperplasie thymique dans la pathogénie de l'hémopathie. Hypothèse confirmée par les cas d'amélioration de la formule sanguine à la suite de l'exérèse du thymome, infirmée, par ailleurs, lorsque cette exérèse n'améliore pas l'anémie. Mais on a également pensé que, puisque la suppression du thyrome n'agit que lentement sur la réparation sanguine, celle-ci a pu, dans les cas d'échec de la thymomectomie, avoir été freinée par des lésions irréversibles ; de même, le malade a pu être emporté entre temps par une complication intercurrente.

IV- Les cas associant agammaglobulinémie et thymome apportent des arguments pathogéniques en faveur d'une action défavorable de la tumeur thymique sur les précurseurs des érythocytes et des plasmocytes. Mais, on ne peut entièrement rejeter non plus la possibilité d'une atteinte directe du réticulum dans laquelle le thymome d'une part, l'hémopathie d'autre part, seraient les moyens d'expression.

-:-

Vu :
Le Président :
Signé : de GENNES

Vu :
Le Doyen :
Signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
Signé : J.H.

BIBLIOGRAPHIE

-:-

M. AUDIER , J. DOR, D. PICAR, H. PAYAN, CLEMENT, G. LAVAURS, L. GALINIER
Thymome " pseudo-séminome "
Presse Méd. LXVIII pages 574 - 576
23 Mars I960

P.E. BERNATZ
Benign thymoma and agenisis of hery-throcytes
Journ. Amer. Med. Assoc. CLXIII pages 723 - 726 2 mars I957

J. CAMBIER
Association d'une tumeur bénigne du thymus et d'une aplasie élective de la lignée rouge de la moelle osseuse
Presse Méd. LXVII page I 006 I6 mai I959

J.N.M. CHALMERS
Anemia in patients with thymic tumors
Am. J. Clin. Path. XXV pages 790 - 79I juillet I955

R. COUESNEL, J.A. GAILLARD, G. VAILLANT
Tumeur du thymus, anémie et hypoplasie érythroblastique
J. Frse. Méd. Chir. Thoracique XIV
N° 5 pages 6I7 - 630 I960

C. COURY
Les tumeurs du thymus.
I- Considérations générales et étude clinique.
Presse Médicale LXIX pages I 521 - I 523 8 juillet 1961
II- Etude radiologique. Diagnostic et traitement.
Presse Médicale LXIX pages I 551 - I 554 15 22 juillet 1961

I. DAVIDSOHN
Hemochromatosis, thymoma, severe anemia and endocarditis in a woman
Illinois Med. J. LXXX pages 427 - 432 novembre 1941

E.R. FISHER, F.D. BEYER Jr.
Thymoma and hemopoietic insufficiency
Arch. Int. Med. CIII pages 95 - 104 janvier 1959

Z. FREEMAN
Pure red - cell anemia and thymoma
Brit. Med. J. page I 390 7 mai 1960

E.M. JACOBS, R.V.P. HUTTER, J.L. POOL, A.B. LEY
Aplasia of the bone marrow
Cancer XII N° I pages 47 - 57 janvier-février 1959

A. LACASSAGNE
Thymus et leucoses expérimentales
Bull. Soc. Frse. Hématol. 18 mars 1954

LEHNHOFF Jr.
Refractory anemia and thymoma
Ann. Int. Med. novembre 1960

V. LOEB Jr.
Journ. Amer. Med. Assoc. CLX page I 3I9 I4 avril I956

R. OPSAHL
Cancer du thymus et anémie aplastique
Nord Med. II pages I 835 - I 836
I7 juin I939

J.F. ROSS, S.C. FINCH, R.B. STRENT Jr., J.W. STRIEDER
The simultaneous occurence of benign thymoma and refractory anemia
Blood IX pages 935 - 952 octobre I954

P. SANTY, P. GALY, R.G. TOURAINE
Thymome malin et leucémie
C. R. Soc. Frse. Pathologie Respiratoire
I3 décembre I953

F. SIGUIER, Cl. BETOURNE, G. MATHE, R. CAQUET, F. KAHN, A. MILHAUD
Erythroblastopénie pure révélatrice d'une tumeur du thymus. Echec de la thymectomie. L'association insuffisance médullaire - tumeur thymique
B.M.Soc. Méd. Hôp. Paris 20 novembre I959

L'association tumeur thymique - aplasie médullaire
B. M. Soc. Hôp. Paris XXXVI N° I3/3 pages 805 - 8I2 I8 mars I960

Ch. SORS, M. GABE, J. ROUJEAU
Les tumeurs du thymus. Etude histologique et histochimique, essai de classification anatomo-clinique
Presse Médicale LXVI pages 297 -

300 I9 février I958

L. SOUTTER, C.P. EMERSON
Thymectomie élective dans le traitement d'une anémie aplastique associée à une leucémie à monocytes
Amer. J. Med. XXVIII page 609
avril I960

J. SZELECHOWSKI
Thymus et leucémie
Thèse Paris 5I pages I953

A. THEVENARD, Melle. J.M. MARQUES
Myasthénie, anémie aplastique et tumeur du thymus. A propos d'une observation poursuivie depuis treize ans
Revue Neurologique XCII pages 597 600 I955

J. VANNE, J. DELMAS
Purpura thrombocytopénique aigu et hyperplasie thymique. Action spectaculaire de la cortisone
Bull. Soc. Frse. d'Hématologie I8 novembre I954

-:-

TABLE DES MATIERES

-:-

pages

I- INTRODUCTION I7

II- LE " THYMOME " 22

III- L'HEMOPATHIE 30

IV- DISCUSSION PATHOGENIQUE 39

V- CONCLUSIONS 45

BIBLIOGRAPHIE 47

TABLE DES MATIERES 5I

-:-

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.

-:-